

De behandeling van podotrochleose met orale anticoagulantia

Citation for published version (APA):

van den Boogaard, A. E. J. M., Thijssen, H. H. W., & Hemker, H. C. (1985). De behandeling van podotrochleose met orale anticoagulantia: Een bijsluiter gewenst. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde*, 110(15/16), 585-595.

Document status and date:

Published: 01/01/1985

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

De behandeling van podotrochleose met orale anticoagulantia

Een bijsluiter gewenst

*Treatment of Navicular Disease with Oral Anticoagulants
An Instruction Leaflet Required*

A. E. J. M. van den Bogaard Jr.¹, H. H. W. Thijssen² en
H. C. Hemker³

SAMENVATTING Sinds het bekend werd dat paarden, lijdend aan chronische podotrochleose, effectief behandeld kunnen worden met warfarine, heeft de antistollingstherapie haar intrede gedaan in de diergeneeskunde. Gezien de matige resultaten van de conservatieve palliatieve behandelingsmethoden, was te voorzien dat deze therapie snel ingang zou vinden. Het aanvankelijk enthousiasme werd echter al snel getemperd door het optreden van vaak ernstige complicaties.

Podotrochleose is te beschouwen als een straalbeeninfarct en een antistollingstherapie moet – om effectief te zijn – de stollingscapaciteit van het bloed voldoende verlagen, zodat vorming van nieuwe thrombi voorkomen wordt. Tegelijkertijd moet echter – om veilig te zijn – een voldoende haemostase gehandhaafd blijven. Daarom is een nauwgezette bewaking van deze therapie noodzakelijk.

In dit artikel wordt warfarine-therapie besproken, mogelijke interacties van warfarine met andere geneesmiddelen en de laboratoriummethoden noodzakelijk voor het bewaken van deze therapie bij het paard.

Vitamine K1 is een specifiek antidotum en op het therapeutisch handelen bij paarden met een warfarine intoxicatie wordt ingegaan.

SUMMARY The anticoagulant, warfarin, has been reported to be effective as treatment for navicular disease in horses.

Since other forms of treatment for this disease are palliative, this new anticoagulant therapy has become widely employed. Despite the fact that initiation of anticoagulant therapy is relatively simple, attending veterinary practitioners should be aware that careful monitoring of this therapy is required for both safety and efficacy.

Navicular disease is an example of equine thrombotic disease, and the goal of warfarin therapy is the prevention of new thrombus formation, while at the same time preserving haemostasis.

This paper presents a review of the mechanisms of action of warfarin, its beneficial effects, its potential for toxicity in horses, and the interaction of warfarin and other drugs. Laboratory monitoring of the therapy and vitamin K-1 treatment in case of overdosing are discussed.

¹ A. E. J. M. van den Bogaard Jr., dierenarts, DTVM, Dip. Bact., Centrale Proefdier Voorzieningen RL, Biomedisch Centrum, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

² Dr. H. H. W. Thijssen, farmacoloog, capaciteitsgroep Farmacologie, en

³ Prof. dr. H. C. Hemker, arts en klinisch chemicus, capaciteitsgroep Biochemie van de Medische Faculteit Maastricht.

Hoewel Walley al in 1885 (27) een storing in de bloedvoorziening van het straalbeen als mogelijke oorzaak van podotrochleose noemde, was het Németh (18) die in 1972 als eerste atherosclerotische veranderingen, met als gevolg oclusies, in de arteriolae van de sesambeentjes en het straalbeen van aan sesambeenkreupelheid en chronische podotrochleose lijdende paarden aantoonde. Colles (5) zag identieke veranderingen met thrombose in het straalbeen van paarden met podotrochleose. Beiden kwamen tot de conclusie dat de degeneratieve veranderingen van sesambeentjes en straalbeen het gevolg waren van ischaemie veroorzaakt door gedeeltelijke of totale oclusie van de kleinere arteriën in deze botjes (botinfarcten). Naar analogie van de therapie bij ischaemie van de hartspier bij de mens, behandelde Colles zijn patiënten met het orale anticoagulans warfarine. De gedachte hierbij was niet zozeer het opheffen van bestaande afsluitingen, maar uitbreiding van bestaande thrombi en het ontstaan van nieuwe oclusies tijdens het revascularisatieproces te voorkomen. Met deze rationele therapie behaalde Colles (6) als eerste goede resultaten bij de behandeling van chronische podotrochleose.

Gezien de matige resultaten met de conventionele, grotendeels palliatieve behandelingsmethoden (28) was te voorzien dat deze nieuwe therapie snel navolging zou vinden. Inmiddels worden ook andere thrombotische aandoeningen, zoals thrombophlebitis (22), hoefbevangenheid (3, 7) en wormaneurysmata (21) met anticoagulantia behandeld.

Zoals te verwachten, werd het aanvankelijke enthousiasme snel getemperd door het optreden van vaak ernstige complicaties (1, 3). Immers effectieve antistollingstherapie is balanceren tussen: a) een voldoende verminderde stollingscapaciteit van het bloed en b) het handhaven van voldoende stollingsniveau om een functionele haemostase te waarborgen. Om dit effectief en veilig te kunnen doen, moet de behandelende dierenarts niet alleen enige kennis hebben van de haemostase en het werkingsmechanisme van anticoagulantia, maar tevens over laboratoriumfaciliteiten

kunnen beschikken om de invloed van anticoagulantia kwantitatief bij het paard te kunnen meten.

Uit de humane geneeskunde is bekend dat coumarines, ondanks de geringe therapeutische breedte, veilig en effectief langdurig gebruikt kunnen worden, mits de patiënt goed geïnstrueerd is en gedurende de therapie het effect op de bloedstolling van de patiënt regelmatig en zorgvuldig wordt bewaakt. In Nederland heeft deze noodzaak van een betrouwbare controle van de bloedstolling bij de mens geleid tot de oprichting van speciale thrombosediensten. Ook in Nederland heeft de warfarine-therapie bij paarden haar tol geëist (13). Dit is niet verwonderlijk, omdat noch bij praktici, noch bij veterinaire klinisch chemische laboratoria ervaring met bloedstollingsonderzoek bij paarden aanwezig was.

Dit leidde ertoe, dat uit angst voor mogelijke complicaties, vaak te laag gedoseerd wordt met als gevolg dat de resultaten tegenvallen. Om echter (blijvend) therapeutisch effect te mogen verwachten, is een langdurige (maanden), constante en voldoende diepe antistolling noodzakelijk. Deze veelbelovende therapie dreigt door onoordeelkundig gebruik in discrediet te raken. Het lijkt daarom nuttig enige aspecten van thrombose, de werking van coumarines en de bewaking van hun therapeutisch effect in het kort te bespreken.

HAEMOSTASE EN THROMBOSE

Zowel de fysiologische haemostase als de pathologische thrombose verlopen via dezelfde nauw met elkaar in verband staande processen: de bloedstolling en het bloedplaatjessysteem.

De fysiologische haemostase leidt na een verwonding tot de vorming van een haemostatische plug, die beschadigde bloedvaten weer afsluit. Dit proces verloopt grotendeels extravasculair.

Thrombose ontstaat door een thrombus, die echter intravasculair ontstaat en een bloedvat geheel of gedeeltelijk afsluit.

Zowel in de bloedstolling als bij het bloedplaatjessysteem staat de vorming van thrombine centraal. Bij de bloedstolling wordt door thrombine het oplosbare eiwit fibrinogeen omgezet in het onoplosbare fibrine.

Bloedplaatjes worden door thrombine geactiveerd, waardoor ze zich vasthechten, vervormen, samenklonteren en bloedstollingsactiverende factoren uitscheiden. Het gevormde fibrine vormt een hecht netwerk dat de samengeklonterde bloedplaatjes verstevigt en afschermt. Doordat geactiveerde bloedplaatjes de bloedstolling blijven activeren en het gevormde thrombine op zijn beurt weer nieuwe bloedplaatjes activeert, heeft het stolsel de neiging uit te breiden. Thrombine komt normaal niet in het plasma voor, maar kan uit het in plasma aanwezige prothrombine (factor II) gevormd worden via het intrinsieke en het extrinsieke bloedstollingssysteem. Beide systemen zijn in feite een serie omzettingen, waarbij telkens een stollingsfactor (pro-enzym) in zijn actieve enzymvorm wordt omgezet en op zijn beurt weer een volgende factor activeert (tabel 1 en figuur 1). In geval van de fysiologische haemostase zullen bij een bloeding zowel plaatjes als stollingsfactoren in contact komen met een beschadigde vaatwand met als gevolg plaatjesactivatie en activering van het bloedstollingsmechanisme. De daardoor gevormde haemostatische plug zal samen met de bij een verwonding optredende vasoconstrictie in veel gevallen in staat zijn om de bloeding te stelpen.

Virchow (26) beschreef reeds in 1856 de oorzaken voor het ontstaan van een thrombose: a) veranderingen in de vaatwand, b) vertraging van de bloedstroom en c) veranderde samenstelling van het bloed.

Het straalbeen van het paard is aan grote druk- en trekkrachten onderhevig. Onder invloed hiervan kunnen vaatwandbeschadigingen ontstaan in de bloedvaten van het straalbeen, wat thrombose kan veroorzaken. Aangezien de stromingssnelheid van het bloed in de ondervoet van het paard afhankelijk is van het hoefmechanisme, zal onregelmatig gebruik of (therapeutische) rust dit proces nog bevorderen.

De meest voor de hand liggende behandeling van podotrochleose zou het oplossen van thrombi zijn. De bijwerkingen van de huidige mogelijkheden tot medicamenteuze thrombolysen met behulp van streptokinase of urokinase (2) zijn echter te groot en bij systemische toediening is het effect te gering om hiervan in de praktijk succes te kunnen verwachten. Een andere mogelijkheid is het natuurlijke revascularisatieproces te ondersteunen door aangroei van bestaande thrombi en nieuwe thrombusvorming tegen te gaan door de stollingsneiging van het bloed te verminderen. Dit kan met heparine, dat het in het plasma voorkomende antithrombine activeert en zo on-

Tabel 1

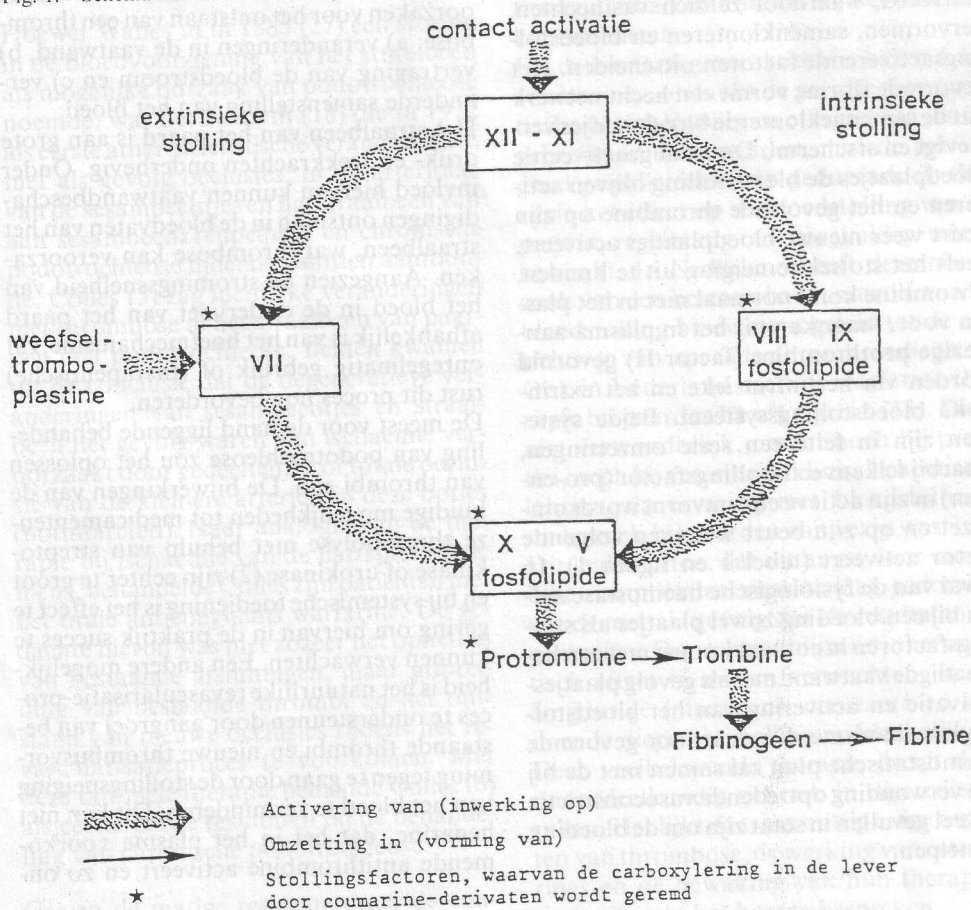
Namen en functies van stollingsfactoren

Plasmafactoren

Factor	Naam	Functie na activiteit
I	Fibrinogeen	Vormt fibrine-netwerk
II*	Prothrombine	Activeert I (serine-protease)
III	Weefselthromboplastine	Stimuleert activatie factor VII (extrinsiek systeem, hulpeiwit)
IV	Calcium-ionen	Betrokken bij de interactie tussen stollingsfactoren en lipide oppervlak (geen echte factor)
V	Proaccelerine	Stimuleert de activering van II (hulpeiwit)
(VI)	Accelerine geactiveerde factor V	(in feite geen echte factor)
VII*	Proconvertine	Activeert X (extrinsiek systeem, serine-protease)
VIII	Anti-hemofilie factor A	Stimuleert de activering van X (intrinsiek systeem, hulpeiwit)
IX*	Christmas factor	Activeert X (intrinsiek systeem, serine-protease)
X*	Stuart-Prower factor	Activeert II (serine-protease)
XI	Plasma-thromboplastine-antecedent	Activeert IX (serine-protease)
XII	Hageman factor	Activeert XI (serine-protease)
XIII	Fibrine-stabiliserende factor	Stabiliseert het fibrine-netwerk door cross-linking (transaminase)

De stollingsfactoren worden in volgorde van ontdekking aangeduid met Romeinse cijfers. De carboxylering in de lever van de met * gemerkte stollingsfactoren wordt door coumarines geremd.

Fig. 1. Schema van de bloedstolling.



middelrijk eventueel gevormde thrombine neutraliseert. Nadelen van een therapie met heparine zijn de noodzaak van parenterale toediening meerdere malen per dag, de moeilijke dosering en de prijs. Heparine werkt dus direct in op de stolbaarheid van bloed en maakt dus bloed ook *in vitro* onstolbaar. Dit in tegenstelling tot de coumarines, die indirect werken en daarom *indirecte anticoagulantia* genoemd worden. Coumarines kunnen ook per os toegediend worden en worden daarom ook wel *orale anticoagulantia* genoemd.

FARMACOLOGIE VAN DE COUMARINES

In 1922 beschreef de Canadese dierenarts Schofield (20) een haemorrhagische ziekte bij rundvee, die gekenmerkt werd door spontane onstelpbare bloedingen. Naar de oorzaak, het voeren van bedorven honingklaver (*Mellilotus officinalis* L.), werd deze

ziekte 'sweet clover disease' genoemd. Link (14) toonde aan dat het in bedorven honingklaver voorkomende bishydroxycoumarine de verantwoordelijke stof is voor de gestoorde bloedstolling bij deze dieren. Het eerste toepassingsgebied van deze stof en andere coumarine-derivaten was als rodenticide (met name warfarine). In de humane geneeskunde wordt vanaf de jaren vijftig van hun bloedstollingsremmend effect gebruik gemaakt bij de behandeling en preventie van thrombo-emboliën. De coumarine-derivaten zijn afgeleid van het 4-hydroxycoumarine.

Er zijn twee hoofdgroepen: de dicoumarolen, opgebouwd uit twee 4-hydroxycoumarine structuren en de enkelvoudige 4-hydroxycoumarinen. Tot de laatste groep behoort warfarine, wat tevens het meest als anticoagulans gebruikte en onderzochte coumarine-derivaat is.

De werking van warfarine en andere coumarine-derivaten berust op een remming van de vorming van prothrombine (factor II) en van de stollingsfactoren VII, IX en X in de levercel. Deze factoren en de antistollingsfactor proteïne C (16) worden in de levercel gemaakt uit hun precursor-eiwit in een vitamine K afhankelijke enzymatische carboxyleringsreactie.

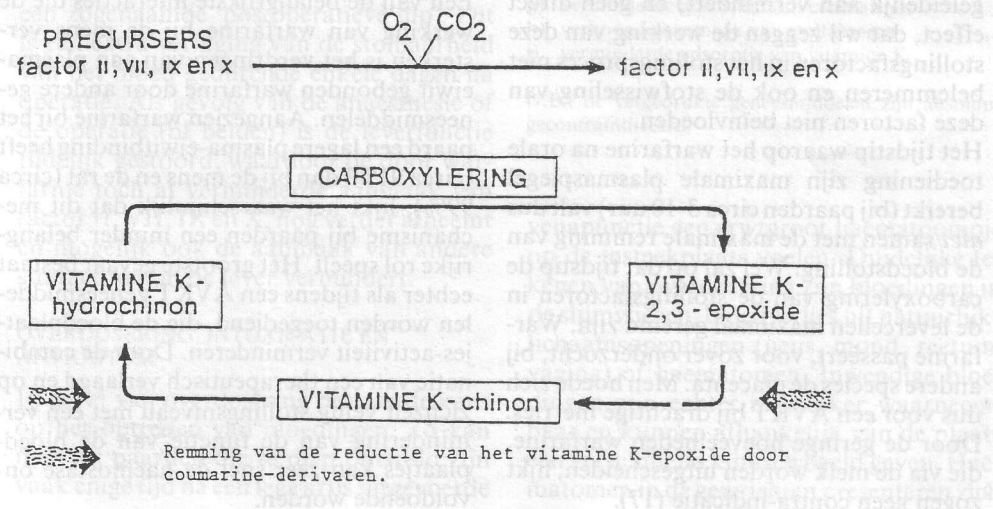
Bij deze reactie worden ongeveer tien glutamine-zuurresten, alle gelegen in het N-terminale gedeelte van de eiwitketen, omgezet tot gamma-carboxyglutaminezuren. De aanwezigheid van de negatief geladen gamma-carboxyglutaminezuren is noodzakelijk voor de binding van deze eiwitten aan negatief geladen fosfolipide-oppervlakken via Ca^{2+} -ionen. Door deze binding wordt het proces van thrombinevorming vele duizenden malen versneld. Indien deze aanhechting aan fosfolipiden niet kan plaatsvinden, treedt er vrijwel geen activering van stollingsfactoren op. Vitamine K in zijn hydrochinonvorm dient als co-factor bij de carboxyleringsreactie en wordt tijdens de reactie omgezet tot vitamine K 2,3-epoxide. Het epoxide wordt via een reductase weer omgezet via vitamine K tot hydrochinon. De coumarines zijn *vitamine K-antagonisten* en remmen de reductasestappen, waardoor er een tekort aan vitamine K-hydrochinon ontstaat met als gevolg een verminderde carboxylase-activiteit (11) (figuur 2).

In welke mate de reactie geremd wordt

hangt af van de hoeveelheid vitamine K en de hoeveelheid coumarine-derivaat, die gelijktijdig in de levercel aanwezig zijn. Hierdoor kan afhankelijk van het vitamine K-gehalte van de voeding een verschil in de dosering van coumarines noodzakelijk zijn. Als de carboxylering van een stollingseiwit in de levercel niet plaats vindt, heeft dat tot gevolg dat de concentratie van die stollingsfactor in het plasma daalt. De levercel gaat echter door met de ribosomale synthese van de stollingseiwitten. Omdat de gevormde stollingsfactoren niet gecarboxyleerd worden, kunnen ze niet aan het normale stollingsproces deelnemen. Deze decarboxyfactoren worden ook wel PIVKA's genoemd (proteins induced by vit-k absence) (10). Bij met warfarine behandelde paarden zijn op ons instituut PIVKA's in het perifere bloed aangetoond (25) en een stapeling van PIVKA's in de levercellen, mogelijk omdat het transport door de celmembraam bemoeilijkt is.

Het in de circulatie aanwezige gehalte aan stollingsfactoren is de resultante van aanmaak en afbraak. Na het beginnen van een antistollingsbehandeling met vitamine K-antagonisten zal het effect op de bloedstolling pas na verloop van tijd manifest worden. De stollingsfactoren zijn aanvankelijk nog in ruime mate in de circulatie aanwezig en pas nadat het gehalte onder een bepaald niveau is gedaald, zal een therapeutisch effect merkbaar worden.

Fig. 2. Het reactiemechanisme van de oxydatieve carboxylering.



Hoewel we te maken hebben met vier verschillende factoren i.c. vier verschillende substraten voor (de) vitamine K-afhankelijke carboxylase(n), blijkt uit onderzoek dat bij chronische stabiele antistolling alle vier factoren in gelijke mate zijn verlaagd; hun synthese wordt dus in gelijke mate onderdrukt door de vitamine K-antagonisten (15).

Het dagelijks geven van coumarines heeft dus hetzelfde effect als een vitamine K-deficiëntie. Daarom noemt men dit ook wel een *anti-vitamine K-therapie* (AVKT).

Op levercelniveau werken alle coumarines waarschijnlijk gelijk.

Er bestaan echter grote farmacokinetische verschillen tussen de diverse coumarines. Vooral tegen het gebruik van dicoumarolen dient gewaarschuwd te worden, omdat na orale toediening de resorptie niet constant en niet reproduceerbaar is en zij een niet lineaire, dosis afhankelijke farmacokinetiek vertonen (11). Warfarine is het enige coumarine-derivaat dat bij het paard onderzocht is. Door in de praktijk te experimenteren met andere verbindingen loopt men dus nodeloze risico's.

Bij het paard wordt warfarine praktisch volledig geresorbeerd uit de tractus digestivus. Het maximale effect op de bloedstolling treedt na eenmalige orale of intraveneuze toediening op na 72 uur (23). Dit is een duidelijk gevolg van het feit dat coumarines een indirect effect uitoefenen (remming van de synthese van de stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever, waardoor het gehalte van deze factoren in het bloed geleidelijk aan vermindert) en geen direct effect, dat wil zeggen de werking van deze stollingsfactoren in het stollingsproces niet belemmeren en ook de stofwisseling van deze factoren niet beïnvloeden.

Het tijdstip waarop het warfarine na orale toediening zijn maximale plasmaspiegel bereikt (bij paarden circa 3-10 uur) valt dus *niet* samen met de maximale remming van de bloedstolling. Wel zal op dat tijdstip de carboxylering van de stollingsfactoren in de levercellen maximaal geremd zijn. Warfarine passeert, voor zover onderzocht, bij andere species de placenta. Men hoede zich dus voor een AVKT bij drachtige merries. Door de geringe hoeveelheden warfarine, die via de melk worden uitgescheiden, lijkt zogen geen contra-indicatie (17).

Orale anticoagulantia moeten individueel worden gedoseerd op geleide van het bloedonderzoek. Dit bloedonderzoek dient zolang de AVKT duurt regelmatig te worden uitgevoerd, aangezien allerlei onbekende en bekende factoren, zoals verandering van (het vitamine K-gehalte van het) voer het effect van coumarines kunnen beïnvloeden. Dit kan ook als gevolg van ziekte gebeuren. Vooral bij darm- en leveraandoeningen en tijdens koorts moet men met een versterkt effect van coumarines rekening houden. Het is daarom raadzaam om in geval van ziekte de AVKT tijdelijk te staken of om dagelijks het bloed te (laten) controleren, zodat men tijdig de warfarine-dosering kan aanpassen.

GENEESMIDDELEN-INTERACTIE MET COUMARINES

Een groot gevaar bij een AVKT vormt echter interactie met andere gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. Bijna dagelijks worden in de medische literatuur gevallen van interacties met coumarines beschreven. Sommige daarvan zijn van groot klinisch belang; vele zijn echter alleen academisch interessant.

Interacties kunnen optreden op farmacokinetisch en farmacodynamisch niveau met het gebruikte coumarine maar ook met vitamine K. Een direct effect op het bloedstollingsmechanisme of op de bloedplaatjes is ook mogelijk. Dit kan in combinatie met een hypoprothrombinaemie door AVKT tot ernstige verstoring van de haemostase leiden.

Eén van de belangrijkste interacties die de werking van warfarine bij de mens versterken is het verdringen van aan plasma-eiwit gebonden warfarine door andere geneesmiddelen. Aangezien warfarine bij het paard een lagere plasma-eiwitbinding heeft (circa 91%) dan bij de mens en de rat (circa 99%), lijkt het waarschijnlijk dat dit mechanisme bij paarden een minder belangrijke rol speelt. Het grootste gevaar bestaat echter als tijdens een AVKT geneesmiddelen worden toegediend, die de bloedplaatjes-activiteit verminderen. Door de combinatie van een therapeutisch verlaagd en op zichzelf veilig stollingsniveau met een vermindering van de functie van de bloedplaatjes kan zeer snel de haemostase onvoldoende worden.

als een acute kreupelheid. Bloedingen in de buikholte manifesteren zich vaak met een koliekachtig beeld, doordat het peritoneum opgerekt wordt. Het paard is angstig en transpireert hevig. Indien het peritoneum niet geprikkeld wordt daarentegen, zijn de dieren alleen erg sloom of suf. Proefpaarden met abdominale bloedingen, die wij behandeld hebben, hadden al een haematocriet lager dan 0,15 voordat de klinische verschijnselen door de verzorger opgemerkt werden.

In al deze gevallen dient men onverwijld de AVKT te stoppen en vitamine K toe te dienen om de werking van het nog in het paard aanwezige warfarine te antagoneren. Vitamine K1 (phyloquinine) is veel effectiever dan andere K-vitamines, zoals menadion (vitamine K2) dat veelal in in de diergeneeskunde gebruikelijke vitaminepreparaten verwerkt is. Vitamine K1¹ kan oraal, intramusculair of intraveneus toegediend worden. Bij dieren, die reeds bloeden moet rekening gehouden worden met een vertraagde resorptie door circulatoire (pre-)shock. Intraveneuze toediening heeft in deze gevallen dus de voorkeur. Zonodig kan deze therapie ondersteund worden met het i.v. toedienen van vocht, plasma of bloed. Een uur na toediening van vitamine K1 aan 5 paarden (1 mg 10 kg⁻¹ i.v.) met een circa drie maal verlengde prothrombine stollingstijd, was bij alle dieren de stollingstijd minder dan 1,5 maal verlengd. Het gebruik van stollingsfactorenconcentraten lijkt dan ook bij paarden overbodig en het geven van bloed of plasma dient dan ook primair om het bloedvolume aan te vullen en niet om stollingsfactoren te suppleren.

LABORATORIUMCONTROLE VAN DE BLOEDSTOLLING

Voor en tijdens een AVKT dient het bloed geregeld gecontroleerd te worden en het doseringsschema van het gebruikte anticoagulans aan de uitkomst van deze bepalingen te worden aangepast. Een te lage dosering heeft geen therapeutisch effect; een te hoge dosering verhoogt de kans op het ontstaan van bloedingen.

Het bepalen van de stollingstijd van totaal bloed (Lee-White methode) is hiervoor niet geschikt. Niet alleen is deze test van teveel factoren afhankelijk, maar bovendien is de spreiding te groot. De in de literatuur gegeven normaalwaarden variëren van 20-86 seconden (4).

De momenteel meest beschreven test bij paarden voor het instellen van de dosering van warfarine is de bepaling van de prothrombinetijd volgens Quick (19). Deze test wordt ook wel de 'one stage prothrombine test' of 'Quick-test' genoemd. Bij de Quick-test wordt het te onderzoeken bloed door middel van een venapunctie verkregen en opgezogen in een injectiespuit, welke een oplossing van natrium-citraat bevat. De calcium-ionen uit het bloed worden dan als calcium-citraat gebonden, waardoor het bloed onstolbaar wordt en blijft zolang men niet opnieuw calciumzout in overmaat toevoegt. Na afcentrifugeren van de rode bloedcellen voegt men op het laboratorium aan dit zogenaamde citraatplasma een weefselextract toe (hersenthromboplastine) en een vastgestelde hoeveelheid calciumzout en dan neemt men waar hoeveel tijd er verloopt eer zich een stolsel vormt. Deze tijd wordt de prothrombinetijd (PT) genoemd. Door het toegevoegde thromboplastine wordt factor VII geactiveerd en de extrinsieke stolling op gang gebracht. De PT is vooral afhankelijk van de gehalten aan de factoren II, VII en X, maar ook van factor I en factor V. Het gehalte aan factor IX, van welke factor net als II, VII en X door coumarines de aanmaak wordt verstoord is niet van invloed op de PT en wordt dus niet mee bepaald. Aangezien de aanmaak van factor X en IX bijna gelijk geremd wordt, is dit voor de praktijk van de antistolling niet bezwaarlijk.

Nadat men de bloedstolling gecontroleerd heeft door de PT te bepalen kan men de verkregen mate van stollingsremming op verschillende wijze uitdrukken:

1. als de verlenging in seconden van de normale PT. Dit kan zijn de als controle meebepaalde PT van ingevroren plaatjes vrij plasma van het betreffende paard, voordat men de therapie startte (het normaal plasma) of van ingevroren plaatjes vrij mengplasma van een aantal klinisch

¹ Konakion®, Hoffman La Roche.

gezonde paarden (een zogenaamde normaal pool);

2. als de verhouding (het quotiënt of de ratio) van de PT van de patiënt en de normaal pool of normaal plasma;

3. als 'plasma verdunningspercentage'.

Het 'verdunningspercentage' wordt bepaald door vast te stellen welke PT, die men heeft verkregen met een bekende verdunning van normaal plasma, gelijk is aan de PT van het plasma van het behandelde paard. Als men bijvoorbeeld bij een 20% verdunning van poolplasma een PT vindt van 30 seconden en de PT van een patiënt (N.B. op precies dezelfde wijze en met dezelfde regentia bepaald), ook 30 seconden bedraagt, kan men zeggen dat het verdunningspercentage 20% bedraagt.

Het is echter uitermate belangrijk dat men zich realiseert dat men alleen het effect van een antistollingstherapie kan meten bij dieren, die gedurende meerdere dagen volgens een vast schema met warfarine zijn behandeld. Immers deze testen gaan ervan uit, dat alle drie de factoren in gelijke mate afgenomen zijn. Na een eenmalige dosering of vergiftiging en bij onregelmatige toediening zal dit niet het geval zijn. Door hun verschillende halfwaardetijden zullen de verschillende factoren dan met een verschillende snelheid uit het bloed verdwijnen c.q. terugkeren.

De normaalwaarde en verlenging zijn afhankelijk van het gebruikte thromboplastine. Uit onderzoeken van Hemker *et al.* (12) is gebleken dat de interactie van thromboplastine met plasma soort specifiek is. Niet species specifieke thromboplastines geven een slechtere reproduceerbaarheid en zijn minder discriminerend. Het is daarom niet optimaal de AVKT bij paarden te controleren met andere thromboplastines dan paardehersenthromboplastine. Aangezien klinisch chemische laboratoria van ziekenhuizen en thrombosediensten veelal gebruik maken van mensenhersenthromboplastine, kan men daar niet zondermeer een PT van paardeplasma laten bepalen. De grote en onaanvaardbare spreiding in normaal waarden, die sommige auteurs (4) opgeven voor PT (soms zelfs variërend van 10-18 seconden (1)) zou, uitgaande van een goede techniek, verklaard kunnen worden

door het gebruik van andere dan paardehersenthromboplastines. Dit is een goede gelegenheid om erop te wijzen dat het gebruik van commercieel verkrijgbare chimpanseehersenthromboplastines niet alleen op ethische gronden afgewezen dient te worden, maar bovendien bij paarden onbetrouwbare resultaten geeft.

Om veilig een goed therapeutisch effect te bereiken, dient de PT 1,5 tot 2 maal verlengd te zijn. In ons laboratorium is dat tussen de 18 en 24 seconden. Bij 30 gezonde paarden vonden wij een normaalwaarde voor de PT $12,2 \pm 0,6$ seconden (spreiding 10,9-13,4). De normaalwaarde van onze normaal pool is $12,4 \pm 0,3$ seconden ($n = 6$).

DE PRAKTIJK VAN DE ANTI-VITAMINE K-THERAPIE

Wanneer men besluit om een AVKT in te stellen, dient men zich eerst te overtuigen dat de eigenaar of verzorger van het paard in staat geacht kan worden, c.q. bereid is om de discipline op te brengen, die deze therapie vereist, zoals het dagelijks omstreken dezelfde tijd nauwgezet toedienen van de voorgeschreven hoeveelheid warfarine. Indien men hier niet op kan vertrouwen, wage men zich niet aan een AVKT. Daarom is het noodzakelijk uitgebreid met eigenaar en eventueel verzorger de werking en risico's van deze vorm van therapie te bespreken. Men moet vooral met nadruk op mogelijke interacties met andere geneesmiddelen te wijzen, aangezien ook aan de hippatrie niets menselijks vreemd is, zodat buiten 'zelfhulp' en kwakzalverij, het ook voor kan komen dat meer dan één dierenarts, vaak zonder dit van elkaar te weten, aan een paard dokteren. Het lijkt raadzaam om één en ander schriftelijk vast te leggen en de eigenaar of verzorger van een brief te voorzien, welke zij kunnen afgeven als tijdens de AVKT een andere dan de eigen dierenarts geconsulteerd moet worden.

Vervolgens dient het paard een algemeen klinisch onderzoek te ondergaan, aangevuld met laboratoriumonderzoek: een algemeen bloedbeeld en leverfunctie testen. Tevens dient het bloedstollingsmechanisme onderzocht te worden met behulp van een PT en een partiële thromboplastine-

tijd (PTT) bepaling. De laatste dient om een mogelijk (congenitaal) tekort aan factor IX op te sporen. Het beste is om met het geven van warfarine te wachten tot de uitslagen van deze onderzoeken bekend zijn en geen afwijkingen vertonen. Dan is het raadzaam om nogmaals de PT-bepaling te herhalen alvorens met de therapie te beginnen, zodat men over herhaalde gegevens beschikt aangaande de normale PT van het paard: de zogenaamde nulwaarde. Bloedafname voor stollingsonderzoek dient extra zorgvuldig te gebeuren. Nadat men met een scherpe tweesnijdende niet te dunne naald (bijv. 1,2x40 mm) de *Vena jugularis* in één keer heeft aangeprikt, laat men eerst één à twee ml bloed weglopen om door weefselbeschadiging vrijgekomen stollingsactivators te verwijderen. Daarna zuigt men langzaam 9 ml bloed in een spuit, waarin zich 1 ml 0,1 M Na-citraat bevindt. Na voorzichtig mengen door de spuit drie-maal rond te zwenken, kan het bloed, na verwijdering van de naald, voorzichtig in een afsluitbare reageerbuis overgebracht worden. Bloed voor stollingsonderzoek mag niet in contact met glas komen, omdat een glasoppervlak de bloedstolling activeert. Het beste is om plastic spuiten en buizen te gebruiken. Het correct en zorgvuldig uitvoeren van het voorgaande is essentieel om een betrouwbare PT-bepaling te kunnen doen.

Het bloedmonster dient daarna zo snel mogelijk naar het laboratorium gezonden te worden. Het bloed mag niet gekoeld worden, aangezien koeling via bloedplaatjesactivatie de stolling activeert. Indien bewaring noodzakelijk is, kan men bloedplaatjes-vrij plasma koelen of invriezen. Ieder paard moet individueel ingesteld worden. In het onderzoek van Colles (8, 9) varieerde de dosis noodzakelijk om voldoende verlenging van PT-tijd te krijgen van 0,01 mg kg⁻¹ tot 0,6 mg kg⁻¹. De begin-dosis is 0,2 mg kg⁻¹. Warfarine kan het beste gegeven worden vlak voor het voeren. Op dag 7 en 14, na het begin van de therapie, wordt een bloedmonster genomen en de PT bepaald. Indien de PT langer is dan tweemaal de normaalwaarde, geeft men een dag geen warfarine en vermindert dan de dagelijkse dosis met 20%. Is na twee weken de PT nog niet voldoende (dat wil

zeggen 1,5 tot 2 maal de normaalwaarde) verlengd, dan moet men de dagelijkse dosis met 20% verhogen en dit wekelijks na het bekend worden van de PT blijven doen, totdat voldoende verlenging is verkregen. Indien bij een ingesteld paard bij de wekelijkse controle plotselinge veranderingen optreden, is het raadzaam om tussentijds een extra bloedmonster af te nemen en pas, nadat de PT hiervan bekend is, de dosering zonodig aan te passen. Indien de PT duidelijk te lang is, kan men desnoods wachten met warfarine te geven totdat de uitslag bekend is.

Eén van de oorzaken van een onverwacht lage PT bij goed ingestelde paarden is het eenmalig overslaan van de dagelijkse warfarinegift. Indien de eigenaar om dit te compenseren de volgende dag dan de dubbele dosis geeft, kan dit na enige tijd een onverwachte lange verlenging veroorzaken. Het is belangrijk om niet te snel en te veel de dosering te wijzigen, aangezien, zoals in het voorgaande gezegd is, orale anticoagulantia indirect werken en het dus lang (circa 3 dagen) duurt alvorens hun effect in een verlenging van de PT tot uiting komt en ongeveer een week, voordat zich een nieuw evenwicht tussen aanmaak en afbraak van stollingsfactoren heeft ingesteld. Indien men de dosering verlaagt of met de AVKT stopt volgt de respons van de PT sneller.

Het lijkt aanbevelenswaard om ervoor te zorgen, dat op de stal, waar het behandelde paard staat, altijd vitamine K aanwezig is, zodat de eigenaar na overleg met de behandelende dierenarts dit zelf kan toedienen. Vaak gaat een inwendige bloeding gepaard met koliekverschijnselen. Behalve vitamine K zal men dan ook de pijn dienen te bestrijden. Veel van de hiervoor gangbare middelen zijn prostaglandine synthetase remmers en zijn dus gecontraïndiceerd. Morfine-preparaten hebben geen invloed op het stollingsmechanisme en bloedplaatjesactiviteit en zijn een bruikbaar alternatief. Fentanyl 5 µg kg⁻¹ of pethidine 2 mg kg⁻¹ kunnen intraveneus worden toegediend en zijn effectieve en veilige analgetica. Een veilig spasmolyticum tijdens de AVKT is metamisol (Isaverin®, Bayer). Indien een gezond paard tijdens een AVKT goed gecontroleerd wordt, zodat de PT niet

meer dan tweemaal verlengd is, zal de kans op bloedingen niet groter zijn dan normaal. Het dier kan dan ook gewoon gebruikt worden. Zelfs chirurgische interventie is bij deze mate van antistolling veilig mogelijk.

Om een therapeutisch effect van een AVKT te mogen verwachten, dient de PT echter wel gedurende lange tijd minstens 1,5 maal verlengd te zijn. Om een veilige haemostase te waarborgen mag de PT niet langer dan tweemaal verlengd zijn. Om dit te bereiken is een goede samenwerking tussen de behandelende dierenarts, verzorger en laboratorium noodzakelijk.

LITERATUUR

1. Becker, M., Huskamp, B., Boening, K. J. *et al.*: Erfahrungen mit der Warfarinbehandlung bei der Podotrochleose und der Sesamoiditis. Lezing Equitana, Münster, 1983.
2. Brommer, E. J. P. H.: Trombolytica. *Geneesmiddelenbulletin* 1984; 12: 55-60.
3. Byars, T. D., Scott, E. A. en White, N. A.: Warfarin in the horse reported dangerous. *Ann. Assoc. Equine Practnrs. Newsletter* 1980; 3: 13-4.
4. Coles, E. H.: Veterinary Clinical pathology. W. B. Saunders Company, 1980.
5. Colles, C. M. and Hickman, J.: The arterial supply of the navicular bone and its variations in navicular disease. *Equine Vet. J.* 1977; 9: 150-4.
6. Colles, C. M.: A preliminary report on the use of warfarin in the treatment of navicular disease. *Equine Vet. J.* 1979; 11: 187-90.
7. Colles, C. M.: The pathology of navicular disease and its treatment using coumarin (Warfarin). *Proc. Conv. Ann. Assoc. Equine Practnrs.* 1979; 25: 399-420.
8. Colles, C. M.: Ischaemic necrosis of navicular bone and its treatment. *Vet. Rec.* 1979; 104: 133-7.
9. Colles, C. M.: Navicular disease and its treatment. *In Practice* 1982; 4: 29-36.
10. Hemker, H. C., Muller, A. D. and Loeliger, E. A.: Two types of prothrombin in vitamin K-deficiency. *Thrombos. diathes. haemorrh.* 1970; 23: 633-7.
11. Hemker, H. C., Thijssen, H. H. W. et Fischer, A. M.: Therapeutisch anticoagulante. (In druk).
12. Hemker, H. C., Muller, A. D. and Gonggrijp, R.: The estimation of activated blood coagulation factor VII. *J. Mol. Med.* 1976; 1: 127-34.
13. Hoven, R. van den en Franken, P.: Twee paarden met complicaties na gebruik van dicoumarol als therapie voor hoefkatrolontsteking. *Tijdschr. Diergeneeskd.* 1981; 106: 940-4.
14. Link, K. P.: Discovery of dicoumarol and its sequels. *Circulation* 1959; 19: 97-107.
15. Loeliger, E. A., Esch, B. van der, Mattern, M. J. en Brabander, A. S. A.: Behaviour of factors II, VII, IX and X during long-term treatment with coumarin. *Thrombos. diathes. haemorrh.* 1963; 9: 74-89.
16. Marlar, R. A., Kleiss, A. J. and Griffin, J. H.: Mechanism of action of human activated protein C, a thrombin-dependent anticoagulant enzyme. *Blood* 1982; 59: 1067-72.
17. McKenna, R., Cole, E. R. and Vasan, U.: Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J. Ped.* 1983; 103: 325-7.
18. Németh, F.: Arteriosclerosis and filariasis as possible etiological factors in the pathogenesis of sesamoiditis and navicular disease in horses. *Neth. J. Vet. Sci.* 1972; 5: 56-71.
19. Quick, A. J., Stanley-Brown, M. and Bancroft, F.: A study of the coagulation effect in hemophilia and in jaundice. *Am. J. Med. Sci.* 1935; 190: 505-11.
20. Schofield, F. W.: Damaged sweet clover: cause of a new disease in cattle simulating hemorrhagic septicemia and blackleg. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1924; 64: 553-75.
21. Scott, E. A., Sandler, G. A. and Byars, T. D.: Warfarin: Effects of intravenous loading doses and vitamin K on warfarin anticoagulation in the pony. *Am. J. Vet. Res.* 1978; 39: 1888-91.
22. Scott, E. A., Byars, T. D. and Lamar, A. M.: Warfarin anticoagulation in the horse. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1980; 177: 1146-51.
23. Thijssen, H. H. W., Bogaard, A. E. J. M. van den, Wetzel, J. M. *et al.*: Warfarin pharmacokinetics in the horse. *Am. J. Vet. Res.* 1983; 44: 1192-6.
24. Thijssen, H. H. W. en Hemker, H. C.: Orale antistollingsbehandeling; welk anticoagulans? *Ned. Tijdschr. voor Geneesk.* 1984; 128: 1559-63.
25. Vermeer, C. and Ulrich, M.: Vitamine K-dependent carboxylase in horse liver, spleen and kidney. *Thrombosis Research* 1982; 28: 171-7.
26. Virchow, R.: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin, Verlag Meidiger Sohn, Frankfurt, 1856.
27. Walley: Pathology and clinical character of navicular disease. *Vet. J.* 1885; 20-21: 266-71.
28. Wintzer, H. J.: Navicular disease: a clinical, pathological and radiographic study. Thesis, RU Utrecht, 1964.